

脓毒症急性肾损伤患者血清 USF2 和 THBS1 表达水平及其诊断价值研究

赵瑞臣^a, 陈春燕^b, 何 琴^a (中国人民解放军西藏军区总医院 a. 急诊医学科; b. 检验科, 拉萨 850007)

摘要: 目的 探讨血清上游刺激因子2 (upstream stimulatory factor 2, USF2) 和血小板反应蛋白-1 (thrombospondin-1, THBS1) 对脓毒症急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的诊断价值。方法 选取2020年10月~2022年10月中国人民解放军西藏军区总医院收治的109例脓毒症患者, 分为AKI组 ($n=45$) 和非AKI组 ($n=64$)。收集患者临床资料, 检测两组血清USF2和THBS1水平, Pearson分析血清USF2和THBS1与脓毒症患者肾功能指标的相关性。多因素Logistic回归分析脓毒症AKI的危险因素, 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清USF2和THBS1对脓毒症AKI的诊断效能。结果 AKI组血清尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、肌酐 (serum creatinine, sCr)、胱抑素C (cystatin C, Cys C)、C反应蛋白、降钙素原水平、急性生理与慢性健康状况评分II评分、序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) 高于非AKI组, 差异均有统计学意义 ($t=20.983, 33.063, 10.641, 6.735, 7.472, 8.487, 10.578$, 均 $P < 0.05$)。AKI组血清USF2 (3.26 ± 1.04 vs 1.27 ± 0.36) 和THBS1水平 (172.35 ± 53.19 ng/ml vs 103.64 ± 32.56 ng/ml) 高于非AKI组, 差异有统计学意义 ($t=14.171, 8.353$, 均 $P < 0.05$)。AKI患者血清USF2, THBS1与BUN, sCr, CysC呈正相关 ($r=0.619, 0.507, 0.432; 0.596, 0.607, 0.547$, 均 $P < 0.05$)。高SOFA评分 [OR(95%CI)=3.170 (1.754 ~ 5.731)], 高USF2 [OR(95%CI)=1.680 (1.116 ~ 2.531)], 高THBS1 [OR(95%CI)=1.603 (1.113 ~ 2.308)] 是发生脓毒症AKI的危险因素 (均 $P < 0.05$)。血清USF2, THBS1及二者联合诊断脓毒症AKI的曲线下面积分别为0.778 (95%CI: 0.689 ~ 0.852), 0.755 (95%CI: 0.663 ~ 0.832) 和0.947 (95%CI: 0.887 ~ 0.981)。结论 脓毒症AKI患者血清USF2和THBS1水平均显著增高, 且与肾功能下降以及AKI的发生有关, 可用于辅助诊断脓毒症AKI。

关键词: 脓毒症; 急性肾损伤; 上游刺激因子2; 血小板反应蛋白-1

中图分类号: R631; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 06-098-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.018

Study on the Expression Levels and Diagnostic Value of Serum USF2 and THBS1 in Patients with Sepsis and Acute Kidney Injury

ZHAO Ruichen^a, CHEN Chunyan^b, HE Qin^a

(a. Department of Emergency; b. Department of Clinical Laboratory, the General Hospital of Tibet Military Region of the Chinese People's Liberation Army, Lhasa 850007, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum upstream stimulatory factor-2 (USF2) and thrombospondin-1 (THBS1) in acute kidney injury (AKI) in sepsis. **Methods** 109 sepsis patients admitted to the General Hospital of Tibet Military Region of the Chinese People's Liberation Army from October 2020 to October 2022 were selected and divided into AKI group ($n=45$) and non AKI group ($n=64$). Clinical data of patients were collected and serum levels of USF2 and THBS1 were measured in two groups, pearson analysis was conducted to investigate the correlation between serum USF2 and THBS1 and renal function indicators in sepsis patients. Multivariate logistic regression analysis was used to identify the risk factors for sepsis associated AKI, and the diagnostic efficacy of serum USF2 and THBS1 in sepsis associated AKI was analyzed using the subject's working characteristic curve. **Results** The levels of serum urea nitrogen (BUN), serum creatinine (sCr), cystatin C (Cys C), C-reactive protein, procalcitonin, acute physiological and chronic health status score II, and sequential organ failure assessment (SOFA) in AKI group were higher than those in non AKI group, and the difference was statistically significant ($t=20.983, 33.063, 10.641, 6.735, 7.472, 8.487, 10.578$, all $P < 0.05$). The serum levels of USF2 (3.26 ± 1.04 vs 1.27 ± 0.36) and THBS1 (172.35 ± 53.19 ng/ml vs 103.64 ± 32.56 ng/ml) in the AKI group were higher than those in the non AKI group, and the difference was statistically significant ($t=14.171, 8.353$, all $P < 0.05$). The serum levels of USF2 and THBS1 in AKI patients were positively correlated with BUN, sCr and CysC ($r=0.619, 0.507, 0.432; 0.596, 0.607, 0.547$, all $P < 0.05$). High SOFA

基金项目: 西藏自治区科技计划项目 (XZ2019ZRG-122): TGF-B/SMAD 信号通路参与脓毒症急性肾损伤的机制。

作者简介: 赵瑞臣 (1980-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 创伤早期急救、心肺复苏、重症感染、重症血液净化、多脏器功能衰竭等急危重症救治, E-mail: ruicheng4125@163.com。

score [OR (95% CI)=3.170 (1.754 ~ 5.731)], high USF2 [OR (95% CI)=1.680 (1.116 ~ 2.531)], and high THBS1 [OR (95% CI)=1.603 (1.113 ~ 2.308)] were risk factors for sepsis AKI (all $P<0.05$). The area under the curve of serum USF2, THBS1 and their combination in diagnosing sepsis AKI were 0.778 (95% CI: 0.689~0.852), 0.755 (95% CI: 0.663~0.832) and 0.947 (95% CI: 0.887~0.981), respectively. **Conclusion** The serum levels of USF2 and THBS1 in sepsis AKI patients were significantly increased, and were related to decreased renal function and the occurrence of AKI, which can be used as an auxiliary diagnosis for sepsis AKI.

Keywords: sepsis; acute kidney injury; upstream stimulatory factor 2; thrombospondin 1

脓毒症 (sepsis) 是细菌等病原微生物侵入人体而引起的全身性炎症反应综合征, 肾脏是脓毒症常见的受损靶器官, 表现为脓毒症相关的急性肾脏损伤 (acute kidney injury, AKI), 大约三分之一的脓毒症患者会发展为 AKI^[1]。AKI 是脓毒症患者死亡和不良预后的危险因素之一, 早期诊断可为临床治疗决策提供依据^[2]。研究显示上游刺激因子 2 (upstream stimulatory factor 2, USF2) 通过与血小板应答蛋白-1 (thrombospondin 1, TSP-1) 基因启动子中的一个 18 bp 序列结合, 调节肾系膜细胞 TSP-1 表达和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 活性, 促使促凋亡基因 bax 表达, 诱导肾系膜细胞凋亡, USF2 过表达被认为与糖尿病肾病发展密切相关^[3]。血小板反应蛋白-1 (thrombospondin-1, THBS1) 是血小板反应蛋白家族的重要成员, 具有调节细胞增殖、黏附和凋亡等多种作用。研究显示 THBS1 和其特异性受体 CD47 组成的细胞信号通路参与肾脏发病过程^[4]。血清 USF2 和 THBS1 是否与脓毒症 AKI 发病有关尚不清楚, 目前少有报道。鉴于此, 本研究通过检测脓毒症患者血清 USF2, THBS1 水平, 分析其在诊断脓毒症 AKI 的价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 10 月 ~ 2022 年 10 月中国人民解放军西藏军区总医院急诊医学科收治的 109 例脓毒症患者, 男性 68 例, 女性 41 例, 年龄 41 ~ 65 (50.67 \pm 9.29) 岁; 严重脓毒症 86 例, 脓毒症休克 23 例。纳入标准: ①符合欧洲危重病医学会制定脓毒症 3.0 诊断标准^[5]; ②年龄 18 ~ 70 周岁。排除标准: ①既往脓毒症; ②既往肾病综合征、肾小球肾炎、肾癌等原发性肾脏疾病病史; ③血液透析病史和肾移植手术史; ④并发恶性肿瘤、血液系统、免疫系统疾病; ⑤入住 ICU 后 48h 内死亡。参考 KDIGO 急性肾损伤临床实践指南拟定的标准^[6], 将患者分为 AKI 组 ($n=45$) 和非 AKI 组 ($n=64$)。AKI 组男性 25 例, 女性 20 例, 年龄 40 ~ 65 (53.19 \pm 7.42) 岁, 体质指数 20 ~ 28 (24.17 \pm 3.25) kg/m²; 基础疾病: 糖尿病 23 例, 高血压 21 例, 高脂血症 18 例; 感染部位: 泌尿系统感染 11 例, 血流感染 17 例, 腹腔感染 9 例, 其它 8 例; 脓毒症分级: 严

重脓毒症 28 例, 脓毒症休克 17 例。非 AKI 组男性 43 例, 女性 21 例, 年龄 40 ~ 66 (50.12 \pm 7.02) 岁, 体质指数 20 ~ 29 (24.02 \pm 3.17) kg/m²; 基础疾病: 糖尿病 26 例, 高血压 25 例, 高脂血症 20 例; 感染部位: 泌尿系统感染 15 例, 血流感染 25 例, 腹腔感染 13 例, 其它 11 例; 脓毒症分级: 严重脓毒症 58 例, 脓毒症休克 6 例。两组性别、体质指数、基础疾病、感染部位比较差异无统计学意义 ($t/\chi^2=1.523, 0.241, 1.174, 0.626, 0.891, 0.121$, 均 $P>0.05$)。AKI 组年龄、脓毒症休克比例高于非 AKI 组, 差异有统计学意义 ($t/\chi^2=2.196, 12.803$, 均 $P<0.05$)。本研究获得中国人民解放军西藏军区总医院伦理会批准, 患者及其家属均知情同意并签署同意书。

1.2 仪器与试剂 KA-2200 血清专用离心机 (日本久保田), 超低温冰箱 (Thermo Fisher 公司), ABI7900HT 快速 PCR 实时系统 (美国 Applied Biosystems 公司), SpectraMax® iD5 多功能酶标仪 (上海美谷分子仪器有限公司), AU400 全自动生化分析仪 (日本 Olympus 公司), TRIzol 试剂盒 (美国 Invitrogen 公司), M-MLV 逆转录酶试剂盒 (美国 Epicentre 公司), THBS1 试剂盒 (河南鑫源生物科技有限公司), CRP 试剂盒 (武汉赛培生物科技有限公司), PCT 试剂盒 (上海研启生物科技有限公司), 引物由上海生工生物科技有限公司设计合成。

1.3 方法

1.3.1 血清 USF2 表达检测: 采集所有患者入院 24h 空腹静脉血 3ml, 3 000r/min 离心 15min, 取上清液, TRIzol 一步法提取总 RNA, 反转录合成 cDNA 后进行荧光定量 PCR 反应。USF2 上游引物: 5'-ATGGACATGCTGGACCCGGGTC-3', 下游引物: 5'-TCACTGCCGGGTGCCCTCGCCC-3'; GAPDH 上游引物: 5'-GGGAGCCAAAAGGGTCAT-3', 下游引物: 5'-GAGTCCTTCCACGATACCAA-3'。反应体系: cDNA 1 μ l, 上下游引物各 0.4 μ l, 2 \times Trans Taq® Tip Green qPCR SuperMix 10 μ l, Passive Reference Dye (50 \times) 0.4 μ l, 最后添加双蒸水至 20 μ l。反应条件: 95 $^{\circ}$ C 变性 15s, 65 $^{\circ}$ C 退火 20s, 75 $^{\circ}$ C 延伸 15s, 共 40 个循环。以 GAPDH 为内参, 血清 USF2 相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法表示。

1.3.2 血清 THBS1 及肾功能指标检测: 采用酶联

免疫吸附试验检测血清 THBS1。全自动生化分析仪检测血清尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐 (serum creatinine, sCr) 和胱抑素 C (cystatin C, CysC) 水平。

1.3.3 临床资料收集: 采集患者年龄、性别、体质质量指数、基础疾病、感染部位、脓毒症分级、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、急性生理与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分^[7]和序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA)^[8]。APACHE II 评分根据体温、心率、呼吸、平均动脉压、血氧分压、电解质、肌酐、白细胞计数、神经功能等最差值计算, SOFA 根据患者呼吸系统、血液系统、肝 (胆红素)、循环系统、神经系统、肾 (肌酐、尿量) 最差值计算。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.00 分析数据, 计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。Pearson 分析血清 USF2, THBS1 与肾功能指标之间的相关性, 多因素 Logistic 回归分析脓毒症发生 AKI 的危险因素。受试者工作特征 (receiver operator characteristics curve, ROC) 曲线分析血清 USF2 和 THBS1 对脓毒症发生 AKI 的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床指标及血清 USF2, THBS1 水平比较 见

表 2 脓毒症患者发生 AKI 的影响因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2 值	OR	95%CI	P 值
常数项	5.948	2.051	8.410	-		0.000
SOFA 评分	1.154	0.302	14.601	3.170	1.754 ~ 5.731	0.000
USF2	0.519	0.209	6.167	1.680	1.116 ~ 2.531	0.001
THBS1	0.472	0.186	6.440	1.603	1.113 ~ 2.308	0.000

2.4 血清 USF2, THBS1 及联合检测对脓毒症 AKI 的诊断价值 见表 3, 图 1。血清 USF2, THBS1 诊断脓毒症 AKI 的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.755, 0.778, 血清 USF2 和

表 3 血清 USF2, THBS1 及联合检测对脓毒症 AKI 的诊断价值

项目	AUC	95%CI	临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
USF2	0.778	0.689 ~ 0.852	2.41	75.56	76.56	0.521
THBS1	0.755	0.663 ~ 0.832	152.49ng/ml	73.33	77.13	0.505
二者联合	0.947	0.887 ~ 0.981	-	93.33	93.75	0.871

3 讨论

表 1。AKI 组血清 BUN, sCr, CysC, CRP, PCT, USF2, THBS1 水平、APACHE II 评分和 SOFA 评分均高于非 AKI 组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 各组临床指标及血清 USF2, THBS1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	AKI 组 (n=45)	非 AKI 组 (n=64)	t 值	P 值
APACHE II 评分 (分)	23.15 \pm 6.24	15.02 \pm 3.74	8.487	0.000
SOFA 评分 (分)	12.05 \pm 2.35	8.02 \pm 1.63	10.578	0.000
BUN (mmol/L)	15.82 \pm 3.45	5.43 \pm 1.64	20.983	0.000
sCr (μ mol/L)	175.95 \pm 20.27	73.26 \pm 12.08	33.063	0.000
CysC (mg/L)	1.31 \pm 0.26	0.83 \pm 0.21	10.641	0.000
CRP (mg/L)	14.02 \pm 3.02	10.26 \pm 2.76	6.735	0.000
PCT (ng/ml)	1.22 \pm 0.43	0.75 \pm 0.22	7.472	0.000
USF2	3.26 \pm 1.04	1.27 \pm 0.36	14.171	0.000
THBS1 (ng/ml)	172.35 \pm 53.19	103.64 \pm 32.56	8.353	0.000

2.2 血清 USF2, THBS1 与肾功能指标的相关性 AKI 患者血清 USF2, THBS1 与 BUN, sCr, CysC 呈正相关 ($r=0.619, 0.507, 0.432; 0.596, 0.607, 0.547$, 均 $P < 0.05$), 差异具有统计学意义。

2.3 脓毒症患者发生 AKI 的影响因素 见表 2。以年龄、BUN, sCr, CysC, CRP, PCT, USF2, THBS1, 脓毒症休克 (赋值: 0= 否, 1= 是)、APACHE II 评分、SOFA 评分为自变量, 是否发生 AKI (赋值: 0= 否, 1= 是) 为因变量纳入 Logistic 回归分析, 结果发现, 高 SOFA 评分、高 USF2、高 THBS1 是脓毒症患者发生 AKI 的危险因素 (均 $P < 0.05$)。

THBS1 联合诊断脓毒症 AKI 的 AUC 为 0.947, 高于单一指标诊断, 差异具有统计学意义 ($Z=3.592, 4.024, P=0.032, 0.021$)。

急性肾损伤 (AKI) 是最常见的脓毒症相关急

危重症之一,与更长的住院时间以及更高的死亡风险有关^[9]。早期识别脓毒症 AKI 可为临床提供支持性治疗,限制病情进一步进展。目前 AKI 的诊断主要依靠血清肌酐浓度的增加和/或尿量的减少,但是脓毒症会减少肌肉灌注,从而降低肌酐的产生,抑制血清肌酐浓度的升高,因此血清肌酐对 AKI 并不十分敏感,而少尿在脓毒症相关 AKI 中也是非特异性,利尿剂的使用可能会限制少尿在 AKI 诊断中的应用价值,因此亟需探寻新的生物学标志物。脓毒症 AKI 发病机制复杂,目前认为是感染刺激肾小管上皮细胞表面与细胞膜结合的模式识别受体激活,启动下游信号级联反应,导致促炎分子合成和释放,引起氧化应激、线粒体损伤,单核细胞活化,并在肾小球和肾小管周围浸润,使肾血管血流减慢,最终导致全肾血流减少和继发性肾小管上皮细胞死亡或急性肾小管坏死^[1,10]。

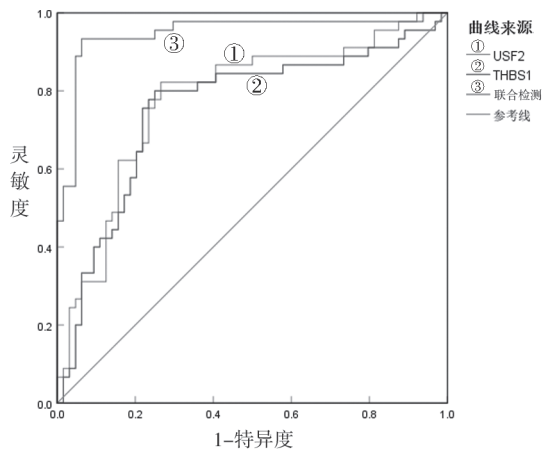


图1 血清 USF2, THBS1 及联合检测的 ROC 曲线

USF2 是一种参与多种细胞过程的转录因子,属于基本螺旋-环-螺旋亮氨酸拉链结构的转录因子家族,通过与靶基因中 DNA-核心序列的 e-box 结合充当同二聚体或异二聚体,在应激、免疫反应、能量代谢、昼夜节律以及细胞生长发育过程中扮演转录激活子或转录抑制子角色^[11]。现有研究显示 USF2 作为硫氧还蛋白还原酶 1 的转录抑制因子,直接与其启动子中两个 e-box 位点相互作用抑制硫氧还蛋白还原酶 1 表达,减少肝癌细胞增殖和转移,发挥抗肿瘤作用^[12]。USF2 还是辅助性 T 细胞 17 信号通路的上游调节因子,USF2 表达上调通过激活 T 细胞 17 信号通路,导致促炎细胞因子白介素-17A,干扰素- γ ,白介素-22 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子表达,引起类风湿关节炎^[13]。USF2 与肾脏疾病也存在密切关系,在单侧输尿管梗阻所致肾脏纤维化模型中 USF2 表达显著增加,USF2 过表达可通过激活转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/Smad 信号通路,

激活后的 Smad 和 p53 结合诱导细胞表达 I 型纤溶酶原激活物抑制剂,促进胶原的分泌和肾小管间质纤维化进程^[14]。本研究发现 AKI 组血清 USF2 水平较非 AKI 组升高,血清 USF2 与 BUN, sCr, CysC 呈正相关,高 USF2 表达是脓毒症 AKI 的危险因素。分析 USF2 参与脓毒症 AKI 的机制为: TGF- β 在细胞生长、分化、细胞外基质沉积、免疫应答和纤维化中起关键作用,活性 TGF- β 1 与其 II 型受体结合,激活 I 型受体和下游效应因子 Smad2 和 Smad3,诱导肾细胞凋亡、坏死、氧化应激和炎症细胞间质浸润,加重缺血性肾损伤,导致 AKI 发生^[15]。而 USF2 是 TGF- β /Smad 信号通路的上游调控因子,通过与 TSP-1 基因启动子结合上调 TGF- β 活性,激活 TGF- β /Smad 信号通路^[16],因此 USF2 过表达可激活 TGF- β /Smad 信号通路参与 AKI 过程。

THBS1 主要存在于血小板的 α -颗粒中,在凝血酶激活血小板后被释放到外周血循环以及周围微环境中,先天免疫细胞、内皮细胞、血管平滑肌和上皮细胞在损伤或应激后也可诱导 THBS1 的表达,参与调节血管反应性和血管生成、血小板激活、炎症、氧化应激、伤口愈合和肿瘤发生等多种病理生理过程^[17]。研究显示 THBS1 通过促进上皮-间质转化促进结直肠癌细胞迁移、侵袭以及肝转移^[18]。THBS1 还可结合并激活内质网应激效应因子-蛋白激酶 R 样内质网激酶,诱导其下游活化转录因子 4 表达,介导细胞自噬和心肌萎缩^[19]。在肾脏疾病中 THBS1 也发挥重要作用,THBS1 通过和其高亲和力受体 CD47 结合激活 TGF- β 信号通路,增强连接素- γ 和上皮型钙黏蛋白之间相互作用,促使上皮-间质转化和纤维化^[20],另 THBS1 作为一种天然的血管生成抑制剂,还可抑制血管内皮生长因子表达,降低微血管密度,促使肾间质纤维化的发展^[21]。本研究发现 AKI 组血清 THBS1 较非 AKI 组升高,血清 THBS1 与 BUN, sCr, CysC 呈正相关,高 THBS1 表达是脓毒症 AKI 的危险因素。分析 THBS1 参与脓毒症 AKI 的机制为:首先,THBS1 通过与 CD47 结合激活 TGF- β /Smad 信号通路,诱导肾缺血性损伤,导致肾上皮细胞坏死和凋亡^[18],其次,脓毒症期间 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 激活产生活性 Caspase-1,随后产生白介素-1 β 和白介素-18,促使炎症级联反应和肾组织损伤^[22],THBS1 激活 TGF- β /Smad/NLRP3/Caspase-1 信号通路,促进氧化应激反应,刺激焦亡,导致肾损伤^[23]。

ROC 分析显示血清 USF2, THBS1 诊断脓毒症 AKI 的 AUC 为 0.755, 0.778, 灵敏度和特异度

均达70%以上,表明USF2, THBS1在脓毒症AKI诊断中具有一定价值,当联合两项指标后诊断脓毒症AKI的效能显著提高,提示USF2, THBS1可能作为脓毒症AKI的潜在标志物。回归分析高SOFA评分与脓毒症AKI发生也有关,SOFA评分是通过测定主要器官功能损伤的程度对患者进行预后判断的评分系统,肾脏功能受全身各个脏器的影响较大,比如,肾脏对自身血流非常敏感,当心脏泵血功能下降,血液流经肾脏量减少时,可导致肾脏灌注不足,引起肾功能下降,因此SOFA评分越高,肾损伤的可能性越大,并发AKI风险越高。

综上,脓毒症AKI患者血清USF2和THBS1水平均显著增高,两者与脓症患者肾功能下降以及AKI的发生有关,血清USF2和THBS1联合检测在脓毒症AKI诊断中具有较高的价值。但本研究尚存在不足,本研究样本例数较少,有待今后扩大样本例数,开展多中心研究加以验证。

参考文献:

- [1] PEERAPORNATANA S, MANRIQUE-CABALLERO C L, GÓMEZ H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment [J]. *Kidney International*, 2019, 96(5): 1083-1099.
- [2] FAN Chenyu, DING Xiu, SONG Yanli. A new prediction model for acute kidney injury in patients with sepsis[J]. *Annals of Palliative Medicine*, 2021, 10(2): 1772-1778.
- [3] ZENG Hanbing, DONG Liqiang, HUANG Yuliang, et al. USF2 reduces BMP3 expression via transcriptional activation of miR-34a, thus promoting osteogenic differentiation of BMSCs[J]. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2021, 39(6): 997-1008.
- [4] KALE A, ROGERS N M, GHIMIRE K. Thrombospondin-1 CD47 signalling: from mechanisms to medicine[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(8): 4062.
- [5] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [6] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clinical Practice*, 2012, 120(4): c179-c184.
- [7] ZOU Xiaojing, LI Shusheng, FANG Minghao, et al. Acute physiology and chronic health evaluation II score as a predictor of hospital mortality in patients of coronavirus disease 2019[J]. *Critical Care Medicine*, 2020, 48(8): e657-e665.
- [8] GUPTA T, PUSKARICH M A, DEVOS E, et al. Sequential organ failure assessment component score prediction of in-hospital mortality from sepsis[J]. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2020, 35(8): 810-817.
- [9] 邓颖云, 邱成英, 吴日暖, 等. 脓毒症患者血浆miR-455-5p和miR-483-5p检测的临床应用[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(3): 79-82.
- [10] DENG Yingyun, QIU Chengying, WU Rinuan, et al. Clinical application of plasma miR-455-5p and miR-483-5p in children with sepsis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(3): 79-82.
- [11] PICKKERS P, DARMON M, HOSTE E, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management[J]. *Intensive Care Medicine*, 2021, 47(8): 835-850.
- [12] CHI T F, KHODER-AGHA F, MENNERICH D, et al. Loss of USF2 promotes proliferation, migration and mitophagy in a redox-dependent manner [J]. *Redox Biology*, 2020, 37: 101750.
- [13] HUANG Wenya, LIAO Zhibin, ZHANG Jiacheng, et al. USF2-mediated upregulation of TXNRD1 contributes to hepatocellular carcinoma progression by activating Akt/mTOR signaling[J]. *Cell Death & Disease*, 2022, 13(11): 917.
- [14] HU Dan, TJON E C, ANDERSSON K M, et al. Aberrant expression of USF2 in refractory rheumatoid arthritis and its regulation of proinflammatory cytokines in Th17 cells[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(48): 30639-30648.
- [15] HOU Yi, ZHANG Yan, LIN Sitong, et al. Protective mechanism of apigenin in diabetic nephropathy is related to its regulation of miR-423-5P-USF2 axis[J]. *American Journal of Translational Research*, 2021, 13(4): 2006-2020.
- [16] YANG Qin, REN Guiling, WEI Biao, et al. Conditional knockout of TGF- β RII/Smad2 signals protects against acute renal injury by alleviating cell necroptosis, apoptosis and inflammation[J]. *Theranostics*, 2019, 9(26): 8277-8293.
- [17] GAO Shenshuo, ZHANG Zhikai, WANG Xubin, et al. hsa-miR-875-5p inhibits tumorigenesis and suppresses TGF- β signalling by targeting USF2 in gastric cancer[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2022, 20(1): 115.
- [18] ISENBERG J S, ROBERTS D D. THBS1 (thrombospondin-1) [J]. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 2020, 24(8): 291-299.
- [19] LIU X, XU D, LIU Z, et al. THBS1 facilitates colorectal liver metastasis through enhancing epithelial-mesenchymal transition[J]. *Clinical* (下转第184页)

- Remedies & Clinics, 2021, 21(6): 1021-1022.
- [12] LI Zhengtu, YI Yongxiang, LUO Xiaomei, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis[J]. Journal of Medical Virology, 2020, 92(9): 1518-1524.
- [13] 闫琦, 吴伟祥, 王文强. 两种常用新型冠状病毒抗体检测方法一致性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(1): 158-160.
YAN Qi, WU Weixiang, WANG Wenqiang. A consistency analysis of two commonly used SARS-CoV-2 antibody detection methods[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2022, 29(1): 158-160.
- [14] LIU Wanbing, LIU Lei, KOU Guomei, et al. Evaluation of nucleocapsid and spike protein-based enzyme-linked immunosorbent assays for detecting antibodies against SARS-CoV-2[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2020, 58(6): e00461-20.
- [15] 上海市医学会检验医学专科分会. 新型冠状病毒核酸和抗体检测临床应用专家共识[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1665-1669.
Laboratory Medicine Branch of Shanghai Medical Association. Expert consensus on clinical application of novel coronavirus nucleic acid and antibody detection[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2020, 41(14): 1665-1669.
- [16] 宁明哲, 陶月, 陈雨欣, 等. 新型冠状病毒血清特异性抗体检测的假性问题分析 and 对策探讨[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6): 129-131.
NING Mingzhe, TAO Yue, CHEN Yuxin, et al. SARS-CoV-2 serological antibody testing: problems of false detections and the solutions[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(6): 129-131.
- [17] 胡纪文, 王恩运, 阚丽娟, 等. 三种化学发光法检测新型冠状病毒(SARS-CoV-2)抗体试剂盒的临床应用评价[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(4): 100-105.
HU Jiwen, WANG Enyun, KAN Lijuan, et al. Evaluation of clinical application of three chemiluminescence detection kits for detection of novel coronavirus(SARS-CoV-2) antibody[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(4): 100-105.
- [18] 张华, 耿亚松, 王倩, 等. 三种新型冠状病毒抗体检测系统一致性评价[J]. 山东医药, 2021, 61(14): 33-36.
ZHANG Hua, GENG Yasong, WANG Qian, et al. Consistency evaluation of three detection systems for anti-SARS-CoV-2 antibodies[J]. Shandong Medical Journal, 2021, 61(14): 33-36.
- [19] 樊璐. 某血液质控实验室参加 CITIC 血液成分细菌检测室间质评结果分析[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(6): 1402-1406.
FAN Lu. Analysis of the results of a certain blood quality control laboratory participating in the CITIC blood composition bacterial testing room quality assessment[J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2021, 39(6): 1402-1406.
- [20] 李虎金, 卢楠, 孙继云, 等. 同型半胱氨酸室内质控物的研制及性能评价[J]. 北京医学, 2020, 42(5): 463-464, 467.
LI Hujin, LU Nan, SUN Jiyun, et al. Development and performance evaluation of homocysteine indoor quality control products[J]. Beijing Medical Journal, 2020, 42(5): 463-464, 467.

收稿日期: 2023-03-28

修回日期: 2023-09-07

(上接第102页)

- & Translational Oncology, 2020, 22(10): 1730-1740.
- [19] VANHOUTTE D, SCHIPS T G, VO A, et al. THBS1 induces lethal cardiac atrophy through PERK-ATF4 regulated autophagy[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 3928.
- [20] GAO Li, YANG Tingting, ZHANG Junsheng, et al. THBS1/CD47 modulates the interaction of γ -catenin with E-cadherin and participates in epithelial-mesenchymal transformation in lipid nephrotoxicity[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2020, 8: 601521.
- [21] PIRKLBAUER M, SCHUPART R, FUCHS L, et al. Unraveling reno-protective effects of SGLT2 inhibition in human proximal tubular cells[J]. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2019, 316(3): F449-F462.
- [22] YANG Maoxian, SHEN Peng, XU Longsheng, et al. Theacrine alleviates sepsis-induced acute kidney injury by repressing the activation of NLRP3/Caspase-1 inflammasome[J]. Peer J, 2022, 10: e14109.
- [23] SUN Jian, GE Xiaoli, WANG Yang, et al. USF2 knockdown downregulates THBS1 to inhibit the TGF- β signaling pathway and reduce pyroptosis in sepsis-induced acute kidney injury[J]. Pharmacological Research, 2022, 176: 105962.

收稿日期: 2023-03-12

修回日期: 2023-06-11